

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Мавропуло Тетяни Карлівни, завідувачки кафедри педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету, на дисертаційну роботу Кривошеєвої Віри Вікторівни «Удосконалення діагностики та прогнозування порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей», яка подана до спеціалізованої вченої ради PhD 8865 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, що створена відповідно до наказу Національного медичного університету імені О.О. Богомольця №160 від 25.04.2025 р., для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність обраної теми

Актуальність теми порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей обумовлена низкою клінічно значущих чинників, які зумовлюють високий ризик метаболічних ускладнень у цієї категорії новонароджених. Адаптація передчасно народженої до позаутробного навколишнього середовища супроводжується напруженим функціонуванням всіх органів та систем незрілого організму, що закономірно впливає на обмін речовин у дитини. Передчасно народжені діти можуть маскувати рідкісні, у тому числі, генетично детерміновані, порушення обміну речовин. Величезну проблему становлять діагностика та визначення тактики ведення таких хворих, що вимагає залучення до діагностичного процесу значної кількості спеціалістів мультидисциплінарної команди.

У недоношених дітей ферментні системи, що відповідають за катаболізм і трансформацію амінокислот, є морфофункціонально незрілими. Це призводить до накопичення або дефіциту окремих амінокислот у крові, порушення азотистого балансу, ризику розвитку гіперамоніємії, ацидозу, та інших ускладнень. У перші тижні життя ці діти зазнають значного катаболічного навантаження, що поглиблює метаболічні зсуви.

В клінічній практиці діагностика порушень амінокислотного обміну у новонароджених часто ускладнена неспецифічністю клінічних симптомів і обмеженим доступом до високоспецифічних методів дослідження, таких як тандемна мас-спектрометрія. Водночас своєчасне виявлення змін амінокислотного профілю дозволяє прогнозувати перебіг адаптації, ризик

тяжких метаболічних ускладнень, у тому числі неонатальної енцефалопатії, синдрому недостатності харчування, анемії, а також скоригувати нутрітивну підтримку відповідно до потреб організму.

З урахуванням того, що більшість сучасних рекомендацій зі скринінгу метаболічних порушень базуються на даних доношених новонароджених, вивчення амінокислотного обміну саме у передчасно народжених дітей є надзвичайно актуальним. Це дозволяє обґрунтувати потребу в адаптованих діагностичних підходах, удосконаленні моніторингу та розробці індивідуалізованих стратегій метаболічної корекції у неонатальному періоді.

Таким чином, порушення амінокислотного обміну у недоношених новонароджених є серйозною медичною та науковою проблемою. Актуальність її дослідження зумовлена високою частотою критичних метаболічних станів у цій когорті пацієнтів, необхідністю індивідуалізованих діагностичних і лікувальних підходів, потенціалом профілактики віддалених неврологічних ускладнень та важливістю розробки нових, адаптованих до умов України, діагностичних алгоритмів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в межах наукової програми ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за темою:

«Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя». Проведене дослідження є складовою частиною комплексного наукового проєкту:

«Розробити систему медико-соціального супроводу новонароджених з метаболічними захворюваннями на тлі перинатальної патології»

(державний реєстраційний номер 0120U100383).

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертаційне дослідження викладено українською мовою на 177 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 99 сторінок присвячено викладенню основного змісту. Структура роботи логічно вибудована та включає: анотацію, вступ, аналітичний огляд літератури, розділ із характеристикою матеріалів та методів дослідження, п'ять розділів із викладенням авторських результатів, їх інтерпретацією та узагальненням, висновки, список використаних джерел та п'ять додатків. Список використаних джерел

літератури містить 182 найменування. Ілюстративний матеріал представлено 15 таблицями та 14 графіками, які забезпечують чітку візуалізацію результатів, підвищуючи інформативність і наочність викладеного матеріалу.

Вступ. Розділ містить усі необхідні структурні елементи відповідно до чинних вимог до оформлення науково-кваліфікаційних праць. У вступі послідовно і логічно викладено загальну характеристику дослідження, аргументовано обґрунтовано актуальність обраної наукової проблеми в контексті сучасного стану неонатології, медичної біохімії та перинатальної нутриціології. Окрему увагу приділено високій поширеності порушень амінокислотного обміну серед передчасно народжених дітей, труднощам їхньої ранньої діагностики та необхідності індивідуалізованого підходу до лікувально-діагностичних стратегій.

Представлена мета дослідження — удосконалення діагностики та прогнозування порушень амінокислотного обміну у недоношених новонароджених. Сформульовані шість чітких, взаємопов'язаних завдань, які послідовно розкривають логіку дослідницької роботи.

У вступі також визначено об'єкт і предмет дослідження, сформульовано наукову новизну, практичну значущість одержаних результатів та їх потенціал до впровадження в клінічну практику. Дисертанткою окреслено основні положення, що виносяться на захист, а також подано інформацію про апробацію результатів дослідження, публікації та впровадження матеріалів дисертації у практичну діяльність ряду закладів охорони здоров'я.

Таким чином, розділ «Вступ» виконує не лише ознайомчу, а й концептуальну функцію, задаючи методологічні та змістові орієнтири для всієї дисертаційної роботи.

Розділ 1. Розділ, присвячений аналітичному огляду літературних джерел, відзначається глибиною аналізу та високим ступенем систематизації наукових даних, що дозволяє повною мірою розкрити сучасний стан досліджуваної проблематики.

Кривошеєвою В.В. ґрунтовно висвітлено сучасні уявлення про роль амінокислот у забезпеченні функціональної зрілості організму передчасно народжених дітей, акцентуючи на їхній критичній ролі в періоді ранньої постнатальної адаптації. Здійснено комплексний аналіз особливостей метаболізму амінокислот в умовах гестаційної незрілості, в тому числі недостатність ферментативних систем, зниження трансплацентарного переносу та обмеженість ендогенних резервів.

Представлене функціональне значення окремих амінокислот у розвитку життєво важливих систем: центральної нервової, шлунково-кишкової, імунної. Розкрито роль амінокислот у профілактиці некротичного

ентероколіту, формуванні кишкового бар'єру, нейропротекції, антиоксидантному захисті, що свідчить про їх системне значення для гомеостазу у вразливій категорії новонароджених із надзвичайно низькою масою тіла.

Особливу увагу приділено характеристиці патофізіологічних механізмів, що лежать в основі порушень амінокислотного обміну. Зроблено акцент на їх мультифакторній природі, яка обумовлюється поєднанням генетичних детермінант, особливостей нутритивного забезпечення, метаболічного стресу та тяжкості перинатальної патології.

Огляд надає актуальну аналітичну рамку для формулювання наукової гіпотези дослідження, чітко ідентифікуючи існуючі прогалини в доказовій базі, зокрема, відсутність стандартизованих підходів до оцінки порушень амінокислотного профілю у недоношених дітей, а також недостатність вітчизняних даних щодо біохімічних маркерів ризику.

Загалом, аналітичний розділ демонструє високий рівень обізнаності авторки з актуальними дослідженнями у сфері неонатальної нутриціології, молекулярної педіатрії та клінічної біохімії, що забезпечує належне теоретичне підґрунтя для проведення власного дослідження та засвідчує наукову релевантність обраного напрямку.

Розділ 2. Дизайн дисертаційного дослідження відзначається чіткою логікою побудови, багаторівневим підходом до вивчення проблеми та комплексністю застосованих методів аналізу. Структура дослідження передбачала реалізацію трьох основних напрямків і чотирьох послідовних етапів, що забезпечило системне охоплення як клінічних, так і біохімічних аспектів порушень амінокислотного обміну у недоношених новонароджених.

На другому етапі, який був ключовим з точки зору первинного емпіричного матеріалу, здійснювалося безпосереднє клініко-лабораторне обстеження пацієнтів. У рамках цього етапу авторкою було сформовано дві досліджувані когорти. До дослідження ретроспективно включено 114 історій хвороб новонароджених із гестаційним віком <37 тижнів та масою тіла при народженні в діапазоні 1800–2500 г. Усі немовлята перебували виключно на грудному вигодовуванні, що забезпечувало контроль за нутритивним фактором.

Група 1 включала 42 дитини, у яких за результатами розширеного неонатального скринінгу (на основі тандемної мас-спектрометрії) були виявлені клініко-лабораторні ознаки порушень амінокислотного обміну.

Група 2 (n = 72) складалася з новонароджених без виявлених метаболічних порушень та слугувала контрольною.

У роботі систематизовано клінічну характеристику пацієнтів, зокрема акушерсько-гінекологічний анамнез, гестаційний вік, особливості перинатального періоду, динаміку антропометричних параметрів (приріст маси тіла, окружності живота тощо) та клінічні маркери харчової толерантності.

Описані методологічні підходи охоплюють клініко-анамнестичні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи. Центральне місце в лабораторному блоці дослідження належить тандемній мас-спектрометрії, яка виконувалася із застосуванням сучасного рідинного хромато-мас-спектрометра API 400 LC-MS/MS System. Також оцінювалися концентрації сечовини, креатиніну, загального білка та активність лужної фосфатази в динаміці неонатального періоду.

Для статистичного аналізу було використано програмне забезпечення EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software, версія 4.0.3). Аналіз передбачав використання описової статистики, методики «випадок–контроль» та побудову ROC-кривих з розрахунком AUC (Area Under the Curve), що дозволило визначити прогностичну значущість окремих клініко-метаболических показників.

Такий багатофакторний та поетапний дизайн дослідження забезпечив високий рівень доказовості отриманих результатів та дозволив обґрунтовано сформулювати висновки щодо діагностичних та прогностичних підходів у виявленні порушень амінокислотного обміну у недоношених новонароджених.

Розділ 3. У відповідному розділі дисертаційного дослідження здійснено детальний аналіз перебігу раннього неонатального періоду у передчасно народжених дітей з клініко-лабораторними ознаками порушень амінокислотного обміну порівняно з немовлятами без виявлених метаболічних відхилень. Представлені результати дозволяють чітко окреслити специфіку постнатальної адаптації та клінічної симптоматики в обох досліджуваних групах.

Кривошеєвою В.В. встановлено достовірні між групові відмінності за низкою клініко-лабораторних показників. Зокрема, у дітей з порушеннями амінокислотного обміну зафіксовано меншу масу тіла на 7-му добу життя, вищі показники втрати маси тіла після народження, повільнішу її компенсацію, а також виражені ознаки затриманої адаптації до ентерального харчування. У цієї категорії новонароджених частіше спостерігались прояви шлунково-кишкової дисфункції, зокрема багаторазова блювота, збільшення обводу живота, наявність значного шлункового залишку.

З боку біохімічних параметрів у дітей І групи визначено підвищені рівні печінкових ферментів (АЛТ, АСТ), сечовини та лужної фосфатази, що свідчить про напруження метаболічних процесів у ранньому постнатальному періоді. Середня тривалість госпіталізації новонароджених І групи становила 14 ± 7 діб, що достовірно перевищувало аналогічний показник у контрольній групі (8 ± 5 діб).

Особливу увагу в аналізі приділено оцінці частоти асфіксії та її ускладнень. У новонароджених з порушеннями обміну амінокислот частота помірної асфіксії з розвитком гіпоксично-ішемічної енцефалопатії сягала 54,76%, тоді як серед пацієнтів без таких порушень цей показник становив лише 25%.

У межах розділу систематизовано антенатальні, материнські та перинатальні чинники ризику, що можуть опосередковано впливати на характер перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей з порушеннями амінокислотного обміну. До найбільш значущих материнських факторів віднесено: фетоплацентарну недостатність, гестоз другої та першої половини вагітності, хронічні незапальні захворювання репродуктивної системи, маловоддя, анемію вагітних та загрозу переривання вагітності на ранніх термінах. Перинатальні фактори включають однократну чи повторну блювоту перетравленням молоком, підвищення рівнів трансаміназ, наявність великого (понад 50% обсягу попереднього годування) шлункового залишку, збільшення обводу живота на ≥ 2 см, ознаки ентеральної непереносимості, гіперамоніємію, помірну асфіксію та вроджену пневмонію.

Дисертанткою підкреслено, що сукупність виявлених клініко-біохімічних характеристик та факторів ризику має бути врахована під час інтерпретації результатів розширеного неонатального скринінгу та при прийнятті рішень щодо подальшого обстеження й ведення новонароджених групи ризику.

Розділ 4 присвячений детальному дослідженню амінокислотного профілю передчасно народжених дітей із урахуванням їх клінічного стану в ранньому неонатальному періоді. В основі розділу лежить аналіз результатів тандемної мас-спектрометрії, що дозволив виявити характерні зміни у вмісті амінокислот в організмі новонароджених у рамках розширеного неонатального скринінгу. Особлива увага приділяється співвідношенню отриманих біохімічних даних із клінічними проявами, що дає змогу краще зрозуміти вплив амінокислотного обміну на адаптацію організму недоношених дітей.

В ході дослідження було підтверджено, що амінокислотний метаболізм у передчасно народжених дітей значною мірою залежить від взаємодії низки

фізіологічних і патологічних факторів, які порушують метаболічний баланс і спричиняють збої у підтримці гомеостазу.

Авторкою вперше встановлені референтні діапазони концентрацій амінокислот для дітей з гестаційним віком до 37 тижнів, які перебували на природному грудному вигодовуванні, що є важливим внеском у стандартизацію показників у цій групі пацієнтів. Окремо виділено так звану «сірку зону» — інтервали значень, які не виходять за межі нормальних, але потенційно свідчать про приховані метаболічні порушення.

Встановлено, що у групі дітей із підтвердженими порушеннями амінокислотного обміну відзначаються значущі відхилення у концентраціях аргініну, цитруліну, а також у співвідношеннях цитрулін/тирозин і метіонін/фенілаланін. Крім того, фіксуються зміни рівнів валіну, лейцину, метіоніну і гліцину, які відсутні у дітей контрольної групи.

Статистичний розподіл показників засвідчив, що більше половини пацієнтів першої групи мали порушення за одним показником амінокислотного профілю, близько третини – за двома, і близько 10 % – одночасно за трьома або чотирма параметрами. Це свідчить про складний і мультифакторний характер метаболічних змін у передчасно народжених дітей.

Отримані дані підкреслюють важливість врахування комплексного впливу анте- та перинатальних чинників на амінокислотний статус дитини та наголошують на необхідності диференційованого підходу при інтерпретації скринінгових результатів для своєчасної діагностики і оптимізації лікувальних стратегій у цій вразливій категорії пацієнтів.

Розділ 5 присвячений ідентифікації прогностично значущих клініко-лабораторних параметрів, що дозволяють своєчасно виявляти новонароджених із високим ризиком розвитку порушень амінокислотного обміну.

В межах розділу була розроблена та апробована математична модель на основі логістичної регресії, спрямована на прогнозування ймовірності виникнення метаболічних порушень у передчасно народжених дітей у ранньому неонатальному періоді. Модель дає змогу прогнозувати ризик порушень амінокислотного обміну ще до отримання результатів розширеного неонатального скринінгу, що підвищує ефективність ранньої діагностики і дозволяє своєчасно розпочати корекційні заходи.

Статистична валідація моделі підтвердила її високу діагностичну цінність: розрахунок діагностичного індексу (ДІ) зі встановленим порогом $-0,1566$ забезпечує диференціацію ризику метаболічних порушень. Значення

ДІ менше від $-0,1566$ свідчить про високий ризик розвитку порушень, а рівень ДІ, що дорівнює або перевищує $-0,1566$, характеризує низький ризик.

Практичне застосування моделі в досліджуваних групах показало, що серед дітей із клініко-лабораторними ознаками амінокислотних порушень діагноз підтверджено у 71,42 % випадків, у той час як у контрольній групі подібні зміни зафіксовані лише у 1,39 % новонароджених. Чутливість моделі досягає 90 %, а специфічність – 85 %, що свідчить про її високу точність та надійність.

На основі отриманих результатів створено комплексний алгоритм медико-діагностичного супроводу передчасно народжених дітей із підозрою на амінокислотні порушення. Цей алгоритм охоплює період від моменту народження до закінчення раннього неонатального періоду та передбачає послідовне спостереження, своєчасне виявлення метаболічних відхилень і відповідну терапевтичну корекцію.

Запропонований алгоритм і математична модель можуть бути використані для підвищення якості неонатальної допомоги, прискорення діагностичного процесу та оптимізації лікувальних стратегій у дітей із підвищеним ризиком метаболічних розладів.

Розділ аналізу та узагальнення результатів роботи присвячений аналізу та узагальненню результатів дослідження, систематично узагальнює ключові наукові здобутки роботи та здійснює їх глибокий аналіз у порівнянні з даними, представленими в сучасній науковій літературі. Авторка, Кривошеєва В.В., обґрунтовано і послідовно формулює основні висновки, які логічно випливають із отриманих результатів дослідження. Практичні рекомендації, розроблені на основі проведеного аналізу, мають високий рівень наукової валідності та можуть бути впроваджені у клінічну практику з метою покращення діагностики та лікування порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей.

Висновки. У ході проведеного дослідження було застосовано сучасні методологічні підходи, які забезпечили комплексний і всебічний аналіз проблеми, що сприяло отриманню високоточних та достовірних результатів. Використання цих методів дозволило всебічно оцінити всі аспекти досліджуваної проблематики, що є запорукою наукової обґрунтованості висновків.

Отримані результати підтверджують наукову значущість і практичну релевантність сформульованих у дисертації положень. Всі основні тези дослідження мають чіткі експериментальні підтвердження та логічно пов'язані з визначеними цілями і завданнями роботи.

Розроблені на основі дослідження практичні рекомендації мають прикладний характер і містять конкретні алгоритми їх впровадження в клінічну практику. Вони відповідають сучасним міжнародним клінічним протоколам та стандартам медичної допомоги, адаптовані до умов національної системи охорони здоров'я, що забезпечує їх ефективність і застосовність.

Список використаної літератури сформовано відповідно до вимог Державного атестаційного комітету України та включає переважно актуальні джерела (близько 85 % публікацій датовані періодом 2018–2024 років). До нього увійшли праці провідних вітчизняних і зарубіжних спеціалістів, що свідчить про ґрунтовний аналіз наукової бази.

Отже, результати дисертаційного дослідження мають вагоме наукове та практичне значення, підтверджують актуальність теми та обґрунтовують подальші перспективи впровадження отриманих рекомендацій у клінічну практику.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Основні результати дисертаційного дослідження відображені у 7 наукових публікаціях. З них 6 статей опубліковано у фахових наукових виданнях України, включених до переліку, затвердженого Міністерством освіти і науки України, які індексуються у міжнародних наукометричних базах, зокрема у базі Scopus. Окрім цього, одна наукова стаття була опублікована у зарубіжному журналі, що відноситься до четвертого квартилю та також індексується у Scopus. Додатково матеріали дослідження представлені у розділі колективної монографії.

Апробація результатів дисертації.

Основні наукові результати були презентовані та апробовані дисертанткою на наступних наукових конференціях: Полтавський державний медичний університет. (2020). II Полтавські перинатальні читання ім. Н. М. Максимовича-Амбодика: «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи». [Усна доповідь]. Академія медичних наук України. (2021, 28–29 жовтня). Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена пам'яті академіка НАМН України Б. Я. Резнікова. Одеса, Україна. [Усна доповідь]. Стан проблеми транзиторних порушень обміну речовин у новонароджених. У

XV Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (с. 63–64). Київ, Україна. [Тези доповіді]. Полтавський державний медичний університет. (2021). Полтавські перинатальні читання ім. Н. М. Максимовича-Амбодика: Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим. Полтава, Україна. [Усна доповідь]. Міністерство охорони здоров'я України. (2021). Науково-практична конференція «Організація медичної допомоги новонародженим в Україні в умовах сучасних викликів». Київ, Україна. [Постерна доповідь]. Європейська академія педіатричних товариств. (2022). 9-й Конгрес Європейської академії педіатричних товариств. Барселона, Іспанія. [Постерна доповідь]. Союз Європейських неонатальних і перинатальних товариств. (2022). 12-й Конгрес UENPS: Щоденні практичні виклики в неонатології. Краків, Польща. [Постерна доповідь]. Національна академія медичних наук України. (2022, 4–16 вересня). Сідельниковські читання: Актуальні питання педіатрії, присвячені пам'яті проф. В. М. Сідельникова. Україна. [Постерна доповідь]. Полтавський державний медичний університет. (2023). V Полтавські перинатальні читання ім. Н. М. Максимовича-Амбодика: Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення. Полтава, Україна. [Усна доповідь]. Міністерство охорони здоров'я України. (2023, 11–12 квітня). Науково-практична конференція з міжнародною участю «Складний пацієнт у практиці педіатра». Захід №5502371. [Конференція професійного розвитку].

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Отримані в ході дисертаційного дослідження Кривошеєвою В.В. результати мають суттєву наукову новизну, що полягає у наступному:

1. Вперше визначено референтні інтервали для 16 показників амінокислотного профілю (ПАК), які є діагностичними аналітами 12 спадкових метаболічних захворювань, у здорових передчасно народжених дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні. Встановлені інтервали охоплюють діапазон від 2,5 до 97,5 процентилів для кожного показника та можуть розглядатися як фізіологічні нормативи для даної категорії пацієнтів.
2. Визначено рівні діагностичних аналітів ПАК, що належать до так званої «сірої» зони амінокислотного обміну, у передчасно народжених дітей на грудному вигодовуванні з порушеннями постнатальної адаптації у ранньому неонатальному періоді.

3. Проведено систематизацію та суттєве доповнення перинатальних факторів ризику формування порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей у період від народження до завершення раннього неонатального періоду.

4. Систематизовано та розширено уявлення про материнські та антенатальні чинники, що впливають на перинатальні та постнатальні стани, пов'язані з порушеннями амінокислотного профілю у даній категорії новонароджених.

5. Розроблено математичну модель ранньої діагностики порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей, що дозволяє прогнозувати розвиток цих порушень у ранньому неонатальному періоді до отримання результатів розширеного неонатального скринінгу.

6. Створено алгоритм медичного супроводу, який оптимізує формування груп ризику за спадковими хворобами обміну речовин серед новонароджених із наявними материнськими, антенатальними та перинатальними факторами ризику, а також порушеннями постнатальної адаптації, що сприяє своєчасному проведенню уточнюючого неонатального скринінгу.

У процесі дослідження також набули подальшого розвитку наукові знання щодо:

- удосконалення методів діагностики та прогнозування порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей шляхом комплексного клініко-лабораторного і біохімічного аналізу, а також оптимізації неонатального скринінгу на основі тандемної мас-спектрометрії;
- встановлення фізіологічних референтних інтервалів амінокислотного профілю для недоношених новонароджених;
- виявлення асоціацій між метаболітами, визначеними у рутинному неонатальному скринінгу, та поширеними неспадковими захворюваннями у передчасно народжених дітей, що відкриває перспективи використання цих метаболітів як потенційних біомаркерів або терапевтичних мішеней для патологій, що виникають у зв'язку з передчасним народженням;
- дослідження перинатальних станів, які супроводжуються порушеннями амінокислотного обміну та можуть впливати на результати неонатального скринінгу.

Таким чином, результати дослідження істотно розширюють науково-практичні уявлення про діагностику, прогнозування та медичний супровід порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей, що має важливе значення для підвищення ефективності неонатальної допомоги.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертаційне дослідження Кривошеєвої В.В. пройшло ретельну етичну експертизу та отримало офіційне схвалення відповідної Комісії з біомедичної етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Усі етапи наукової роботи здійснювалися із суворим дотриманням міжнародно визнаних етичних принципів, зокрема положень Гельсінської декларації, що гарантує повагу до прав, безпеки, гідності та конфіденційності усіх учасників дослідження. Це забезпечило максимальну етичну відповідність і відповідальність під час реалізації наукових завдань.

У межах дослідження проведено ретроспективний аналіз клінічних та лабораторних показників новонароджених дітей, які отримували виключно грудне вигодовування у ранньому неонатальному періоді. Особлива увага була зосереджена на категорії дітей із масою тіла нижче середньостатистичних норм, що надало можливість комплексно дослідити специфіку метаболічної адаптації та особливості амінокислотного обміну в умовах передчасного народження. Такий підхід дозволив виявити ключові біохімічні та клінічні закономірності, які мають значення для прогнозування та корекції порушень метаболізму у цієї вразливої групи пацієнтів.

На основі систематизованих та детально опрацьованих даних були сформульовані наукові положення, які логічно випливають із поставлених цілей і завдань дисертаційного дослідження. Результати роботи узагальнено у вигляді висновків та практичних рекомендацій, що мають безпосереднє прикладне значення та спрямовані на удосконалення діагностики і ведення передчасно народжених дітей із ризиком порушень амінокислотного обміну.

Надійність і достовірність отриманих результатів обґрунтовані використанням сучасних методів статистичного аналізу, що включали як описову, так і аналітичну статистику, що дозволило провести комплексну оцінку клініко-лабораторних параметрів із врахуванням їх клінічної значущості. Крім того, достатній обсяг вибірки, який відповідає вимогам репрезентативності, забезпечив високу статистичну потужність дослідження, що підсилює обґрунтованість і можливість практичного застосування отриманих результатів.

Таким чином, дисертаційне дослідження Кривошеєвої В.В. є вагомим внеском у наукову галузь, зокрема в напрямок удосконалення методів ранньої діагностики та прогнозування порушень амінокислотного обміну у

передчасно народжених дітей, що має значний потенціал для покращення медичної допомоги та підвищення якості життя цієї категорії пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані результати дисертаційного дослідження мають вагоме практичне значення для спеціалістів у галузі неонатології, педіатрії та клінічної лабораторної діагностики. Запропоновані науково обґрунтовані підходи можуть бути впроваджені для проведення скринінгових заходів та динамічного моніторингу стану білкового обміну у передчасно народжених новонароджених, що сприятиме своєчасному виявленню порушень амінокислотного метаболізму. Розроблена прогностична модель забезпечує ідентифікацію осіб із підвищеним ризиком розвитку метаболічних розладів на ранніх етапах постнатального періоду, що створює підґрунтя для корекції лікувальних стратегій з урахуванням індивідуальних клінічних особливостей пацієнта, підвищуючи ефективність надання медичної допомоги.

Практична значимість дослідження полягає у можливості впровадження отриманих наукових результатів у діяльність неонатальних та педіатричних структур закладів охорони здоров'я, що дозволить підвищити якість діагностики, прогнозування та лікувально-реабілітаційного супроводу порушень білкового обміну у новонароджених з урахуванням специфіки передчасного народження. Запропоновані алгоритми сприятимуть оптимізації клінічних протоколів і зменшенню ризиків ускладнень, пов'язаних із метаболічними порушеннями, відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO Guidelines on Neonatal Screening, 2020), Європейської асоціації неонатологів (ESPNIC Guidelines, 2021) та Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (NICE Guidelines, 2019).

Важливою є також освітня складова дослідження, оскільки його результати можуть бути використані у навчальному процесі вищих медичних навчальних закладів при підготовці фахівців за спеціальностями «Неонатологія», «Педіатрія» та «Клінічна лабораторна діагностика». Використання цих матеріалів сприятиме підвищенню рівня професійної підготовки майбутніх лікарів, що, у свою чергу, позитивно вплине на якість медичної допомоги пацієнтам із метаболічними порушеннями в неонатальному періоді.

Результати дослідження вже впроваджено у практику роботи низки медичних закладів, зокрема: відділення новонароджених Дитячої міської лікарні ПМР; КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр»; КНП «Лікарня Святого Мартина» Мукачівської міської ради Закарпатської області;

КНП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровського обласного перинатального центру; КНП «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради; КНП «Обласна клінічна лікарня» Одеського обласного перинатального центру.

Дискусійні запитання та зауваження до обговорення

У дисертації спостерігаються окремі стилістичні недоліки, зокрема нерівномірність стилю викладу, що іноді створює певні труднощі у сприйнятті тексту. Рекомендується більш послідовно дотримуватися академічного стилю, уникаючи надто складних або надто простих конструкцій.

Також варто звернути увагу на уникнення повторів та забезпечення плавних переходів між розділами для покращення логіки викладу.

Зауваження, висловлені під час рецензування, мають рекомендаційний характер і не є критичними. Вони не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи та не ставлять під сумнів її наукову цінність і якість виконаного дослідження.

В ході рецензування дисертаційної роботи до Кривошеєвої В.В. виникли такі запитання:

1. Враховуючи швидкий розвиток технологій тандемної мас-спектрометрії, цікавить, наскільки запропонована модель та алгоритми залишаються актуальними при впровадженні нових методів діагностики?
2. Які обмеження пов'язуються з використанням ретроспективного дизайну дослідження, і яким чином ці обмеження можуть вплинути на інтерпретацію отриманих результатів?
3. Якими, на Вашу думку, повинні бути особливості катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей з проявами легкої та середньотяжкої форм гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та виявленою високою ймовірністю розвитку порушень амінокислотного обміну?

Висновок

Аналіз дисертаційного дослідження аспірантки Кривошеєвої Віри Вікторівни на тему «Удосконалення діагностики та прогнозування порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей», поданого на здобуття наукового ступеня доктора філософії, дозволяє зробити висновок

про його завершеність, самостійність та відповідність високим науковим стандартам. Дослідження вирізняється значною науковою новизною, теоретичною глибиною і практичною значущістю.

Виконавши всі поставлені цілі та завдання, дисертантка сформулювала обґрунтовані, логічні та підтверджені емпіричними даними висновки, що свідчить про високий рівень наукової компетентності та професіоналізму. Отримані результати сприяють вирішенню актуальної науково-практичної проблеми удосконалення діагностики та прогнозування порушень амінокислотного обміну у передчасно народжених дітей, що має суттєве значення для клінічної медицини.

Основні наукові здобутки дослідження системно викладені в рецензованих наукових публікаціях, що забезпечує належне інформування наукової спільноти та сприяє інтеграції результатів у сучасний науковий контекст як на національному, так і на міжнародному рівнях.

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам до наукових кваліфікаційних робіт, визначеним пунктом 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, а також вимогам до оформлення дисертаційних робіт, передбаченим наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року (у редакції від 12 липня 2019 року).

Таким чином, дисертація Кривошеєвої Віри Вікторівни заслуговує позитивної оцінки та рекомендації до захисту в порядку, передбаченому чинним законодавством України.

Аспірантка Кривошеєва Віра Вікторівна продемонструвала належний рівень наукової підготовки та заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри педіатрії 3
та

неонатології Дніпровського
державного медичного
університету



Тетяна Мавропуло